



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

22 June 2020¹
EMA/PRAC/303267/2020 Corr²
Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)

Nauja vaistinio preparato informaciniuose dokumentuose pateikiamos informacijos formuluotė. Ištraukos iš PRAC rekomendacijų dėl saugumo signalų

Patvirtinta PRAC 2020 m. gegužės 11–14 d. posėdyje

Šiame dokumente pateikiama vaistinio preparato informaciniuose dokumentuose pateikiamos informacijos formuluotė yra išrinkta iš dokumento „PRAC rekomendacijos dėl saugumo signalų“, kuriame pateikiamas visas PRAC rekomendacijų dėl vaistinio preparato informacinių dokumentų atnaujinimo tekstas, taip pat kai kurios bendros rekomendacijos dėl veiksmų, kurių reikėtų imtis nustačius saugumo signalų. Šį dokumentą galima rasti [čia](#) (tik anglų kalba).

Naujas tekstas, kuriuo reikia papildyti vaistinio preparato informacinius dokumentus, yra pabrauktas. Šiuo metu vaistinio preparato informaciniuose dokumentuose esantis tekstas, kurį reikia išbraukti, yra perbrauktas.

1. Baricitinibas – divertikulitas (EPITT Nr. 19496)

Preparato charakteristikų santrauka

4.4. Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Divertikulitas

Atliekant klinikinius tyrimus ir peržiūrėjus po vaisto pateikimo rinkai sukauptus duomenis, nustatyta divertikulito ir virškinimo trakto perforacijos atvejų. Baricitinibą reikėtų atsargiai vartoti divertikulozėje sergantiems pacientams, ypač tiems pacientams, kurie ilgą laiką vartojo gretutinius vaistus, siejamus su padidėjusia divertikulito rizika: nesteroidinius vaistus nuo uždegimo, kortikosteroidus ir opioidus. Pirmą kartą pasireiškus požymiams ir simptomams pilvo srityje, pacientų būklę reikėtų nedelsiant įvertinti, kad divertikulitas arba virškinimo trakto perforacija būtų diagnozuota kuo anksčiau.

4.8. Nepageidaujamas poveikis

¹ Expected publication date. The actual publication date can be checked on the webpage dedicated to [PRAC recommendations on safety signals](#).

² Some minor amendments were implemented in the product information for hormone replacement therapy (HRT) on 3 August 2020.



Virškinimo trakto sutrikimai

Dažnis „nedažnas“: divertikulitas

Pakuotės lapelis

2. Kas žinotina prieš vartojant Olumiant

[...]

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Olumiant arba gydymo šiuo vaistu laikotarpiu, jeigu:

[...]

- Jums kada nors buvo diagnozuotas divertikulitas (tam tikros rūšies storosios žarnos uždegimas) arba skrandžio ar žarnyno opos (žr. 4 skyrių).

Nedelsdami apie tai pasakykite gydytojui, jeigu pastebėtumėte bent vieną iš toliau nurodytų sunkių šalutinio poveikio reiškinių:

- stiprus pilvo skausmas, ypač jeigu kartu pasireiškia karščiavimas, pykinimas ir vėmimas.

Kiti vaistai ir Olumiant

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Ypač svarbu pasakyti gydytojui arba vaistininkui prieš vartojant Olumiant, jeigu vartojate:

- vaistus, dėl kurių gali padidėti divertikulito rizika, pvz., nesteroidinius vaistus nuo uždegimo (paprastai jais gydomos skausmingos ir (arba) uždegiminės raumenų arba sąnarių ligos) ir (arba) opioidus (jais malšinamas stiprus skausmas), ir (arba) kortikosteroidus (paprastai jais gydomos uždegiminės ligos) (žr. 4 skyrių).

4. Galimas šalutinis poveikis

Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 100):

[...]

- Divertikulitas (skausmingas žarnyno gleivinėje susiformavusių maišelių uždegimas).

2. Buprenorfinas; buprenorfinas, naloksonas – Vaistų sąveika su serotonerginiais vaistais, dėl kurios pasireiškia serotonino sindromas (EPITT Nr. 19475)

Preparato charakteristikų santrauka

4.4. Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Serotonino sindromas

[Preparato pavadinimas] vartojant kartu su kitais serotonerginiais vaistais, kaip antai MAO inhibitoriais, selektyviaisiais serotonino reabsorbcijos inhibitoriais (SSRI), serotonino norepinefrino reabsorbcijos inhibitoriais (SNRI) arba tricikliais antidepresantais, gali pasireikšti serotonino sindromas – būklė, kuri gali kelti grėsmę gyvybei (žr. 4.5 skyrių).

Jeigu yra klinikinių indikacijų skirti šį vaistą kartu su kitais serotonerginiais vaistais, rekomenduojama atidžiai stebėti paciento būklę, ypač pradedant gydymą ir didinant vaisto dozę.

Serotonino sindromas gali pasireikšti psichikos būklės pokyčiais, autonomine disfunkcija, nervų ir raumenų veiklos sutrikimais ir (arba) virškinimo trakto sutrikimų simptomais.

Įtarus serotonino sindromą, atsižvelgiant į simptomų sunkumą, reikėtų apsvarstyti galimybę sumažinti vaisto dozę arba nutraukti gydymą.

4.5. Sąveika su kitais vaistais ir kitokia sąveika

[Preparato pavadinimas] reikėtų atsargiai vartoti kartu su:

- serotonerginiais vaistinis preparatais, kaip antai MAO inhibitoriais, selektyviaisiais serotonino reabsorbcijos inhibitoriais (SSRI), serotonino norepinefrino reabsorbcijos inhibitoriais (SNRI) arba tricikliais antidepresantais, nes didėja serotonino sindromo – būklės, kuri gali kelti grėsmę gyvybei, – rizika (žr. 4.4 skyrių).

Pakuotės lapelis

2. Kas žinotina prieš vartojant [preparato pavadinimas]

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju prieš pradėdami vartoti [preparato pavadinimas], jeigu:

- Jums nustatyta depresija arba kitos ligos, kurios gydomos antidepresantais.
Šiuos vaistus vartojant kartu su [preparato pavadinimas], gali pasireikšti serotonino sindromas – būklė, kuri gali kelti grėsmę gyvybei (žr. skyrių „Kiti vaistai ir [preparato pavadinimas]“).

Kiti vaistai ir [preparato pavadinimas]

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui.

Vartojant kai kuriuos vaistus, gali pasireikšti stipresnis [preparato pavadinimas] sukiamas šalutinis poveikis ir kai kuriais atvejais gali pasireikšti labai sunkios reakcijos. Vartodami [preparato pavadinimas], nesisitarkite su gydytoju, nevartokite jokių kitų vaistų, ypač:

- antidepresantų, kaip antai moklobemido, tranilcipromino, citalopramo, escitalopramo, fluoksetino, fluvoksamino, paroksetino, sertralino, duloksetino, venlafaksino, amitriptilino, doksepino arba trimipramino. Šie vaistai gali sąveikauti su [preparato pavadinimas] ir Jums gali pasireikšti tokie simptomai, kaip nevalingas, ritmiškas raumenų, įskaitant raumenis, kurie kontroliuoja akių judesius, susitraukinėjimas, sujaudinimas, haliucinacijos, koma, gausus prakaitavimas, tremoras, pernelyg sustiprėję refleksai, padidėjęs raumenų tonusas, virš 38 °C pakilusi kūno temperatūra. Pajutus tokius simptomus, reikia kreiptis į gydytoją.

3. Pakaitinė hormonų terapija (PHT)³ – Nauja informacija apie žinomą krūties vėžio riziką (EPITT Nr. 19482)

Naujas tekstas paryškintas ir pabrauktas.

Siūlomi PHT preparatų, kurių sudėtyje yra vieno estrogeno arba estrogeno ir progestageno derinio, preparato charakteristikų santraukos ir pakuotės lapelio esminės informacijos pakeitimai

PHT preparatų preparato charakteristikų santraukos esminė informacija

4.4. Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Krūties vėžys

Bendri įrodymai leidžia manyti **Iš bendru įrodymu matyti**, kad moterims, vartojančioms sudėtinius PHT preparatus su estrogeno ir progestageno deriniu ~~ir galbūt taip pat~~ **arba** PHT preparatus su vienu estrogenu, kyla didesnė krūties vėžio rizika, kuri priklauso nuo gydymo PHT preparatų vartojimo trukmės.

Sudėtiniai preparatai, kurių sudėtyje yra estrogeno ir progestageno derinio

- Atlikus atsitiktinių imčių, placebo kontroliuojamą tyrimą WHI (Moterų sveikatos iniciatyvos tyrimas, angl. *Women's Health Initiative*) ir **prospektyvinių epidemiologinių tyrimų metaanalizę**, patvirtinta, kad sudėtinius PHT preparatus su estrogeno ir progestageno deriniu vartojančioms moterims kyla didesnė krūties vėžio rizika, kuri išryškėja po maždaug 3 **(1-4)** metų (žr. 4.8 skyrių).

PHT preparatai, kurių sudėtyje yra tik estrogeno⁴

- [...] Atlikus stebėjimo tyrimus, daugiausia pranešta apie nedidelį krūties vėžio rizikos padidėjimą, kuris ~~pastebimai~~ mažesnis, negu nustatytasis estrogeno-progestageno derinius vartojančioms pacientėms (žr. 4.8 skyrių).

~~Per kelerius vartojimo metus padidėjusi rizika išryškėja, tačiau~~ **Didelės apimties metaanalizė atskleidė, kad, nutraukus gydymą per kelerius metus (daugiausia penkerius) grįžta į pradinį lygį, padidėjusi rizika ilgainiui sumažės, o laikas, per kurį rizika sumažėja iki pradinio lygio, priklauso nuo anksčiau taikytos PHT trukmės. Jeigu PHT taikyta daugiau kaip 5 metus, tokia rizika gali išlikti 10 metų ir ilgiau.**

[...]

4.8. Nepageidaujamas poveikis

Krūties vėžio rizika

- [...]
- ~~Bet kokiu~~ **Padidėjusi rizika tik estrogenais gydomoms pacientėms yra pastebimai mažesnė nei nustatyta pacientėms, vartojančioms estrogeno-progestageno derinius.**
- [...]

³ Chlorotrianizenas; konjuguoti estrogenai; konjuguoti estrogenai, bazedoksifenas; dienestrolis; dietilstilbestrolis; estradiolis; estradiolis, noretisteronas; estriolis; estronas; etinilestradiolis; metalenestris; moksestrolis; promestrienas; tibolonas

⁴ Paragraph added on 3 August 2020 due to the required deletion of the word "substantially".

- Pateikiami **remiantis** didžiausio atsiktiktinių imčių, placebo kontroliuojamo tyrimo (WHI) ir didžiausios **apimties prospektyvinių** epidemiologinių tyrimų (MWS) **metaanalizės** rezultatais **pagrįsti absoliučios rizikos įverčiai**.

Milijono moterų **Didžiausios apimties prospektyvinių epidemiologinių tyrimų metaanalizė**

Apskaičiuotoji papildoma krūties vėžio rizika po 5 metų vartojimo, kylanti moterims, kurių KMI – 27 (kg/m²)

Amžiaus pradedant PHT intervalas (metai)	Papildomi atvejai 1000-iui pacienčių, kurioms netaikyta PHT, per 5 metų laikotarpį (50–54 metai)*	Rizikos santykis # 95% PI	Papildomi atvejai 1 000-iui PHT preparatų vartotojų per po 5 metus (95% PI)
PHT preparatai, kurių sudėtyje yra tik estrogeno			
50–65	9–12 13,3	1,2	1–2 (0–3) 2,7
Sudėtiniai preparatai, kuriuose yra estrogeno ir progestageno derinio			
50–65	9–12 13,3	1,7 1,6	6–(5–7) 8,0

*Paimta iš pradinio įvertinimo dažnio išsivysčiusiose šalyse **Remiantis pradiniais atveju skaičiais, kurie buvo nustatyti Anglijoje 2015 m., ištyrus moteris, kurių KMI – 27 (kg/m²).**

#Bendras rizikos santykis. Rizikos santykis nepastovus, jis didėja ilgėjant vartojimo trukmei. Pastaba. Kadangi bendrieji sergamumo krūties vėžiu rodikliai įvairiose ES šalyse yra skirtingi, papildomų krūties vėžio atveju skaičius taip pat proporcingai keisis.

Apskaičiuotoji papildoma krūties vėžio rizika po 10 metų vartojimo, kylanti moterims, kurių KMI – 27 (kg/m²)

Amžius pradedant PHT (metai)	Papildomi atvejai Atveju skaičius 1000-iui pacienčių, kurioms netaikyta PHT, per 10 metų laikotarpį (50–59 metai)*	Rizikos santykis	Papildomi atvejai 1 000-iui PHT preparatų vartotojų po 10 metų
PHT preparatai, kurių sudėtyje yra tik estrogeno			
50	26,6	1,3	6,9–7,1
Sudėtiniai preparatai, kuriuose yra estrogeno ir progestageno derinio			
50	26,6	1,8	20,8

***Remiantis pradiniais atveju skaičiais, kurie buvo nustatyti Anglijoje 2015 m., ištyrus moteris, kurių KMI – 27 (kg/m²).**

Pastaba. Kadangi bendrieji sergamumo krūties vėžiu rodikliai įvairiose ES šalyse yra skirtingi, papildomų krūties vėžio atveju skaičius taip pat proporcingai keisis.

PHT preparatų pakuotės lapelio esminė informacija

2. Kas žinotina prieš vartojant <preparato pavadinimas>

[...]

Krūties vėžys

Bendri įrodymai leidžia manyti **Iš bendrų įrodymų matyti**, kad vartojant sudėtinius **pakaitinės hormonų terapijos (PHT)** preparatus su estrogeno ir progestageno deriniu ir galbūt taip pat **arba** PHT preparatus su vienu estrogenu, kyla didesnė krūties vėžio rizika. Ši padidėjusi rizika priklauso to, kaip ilgai vartojate PHT preparatus. Padidėjusi rizika išryškėja per kelerius **trejus PHT preparatų**

vartoji metus. Tačiau nutraukus gydymą, ji per kelerius metus (daugiausia per penkerius) sumažėja iki įprasto lygio. **Nutraukus PHT, ši padidėjusi rizika ilgainiui sumažės, bet tokia rizika gali išlikti 10 metų ar ilgiau, jeigu PHT preparatus vartojote ilgiau nei 5 metus.**

(Papildoma informacija apie preparatus, kurių sudėtyje yra tik estrogeno)

Moterims, kurioms buvo pašalinta gimda ir kurioms vien tik estrogenų PHT taikoma 5 metus, krūties vėžio rizika padidėja nedaug arba išvis nepadidėja.

Palyginkite:

per 5 metus PHT preparatų nevartojančių 50–~~54~~⁷⁹ metų amžiaus moterų grupėje krūties vėžys bus diagnozuotas vidutiniškai ~~9~~¹³–17 moterų iš 1 000.

50 metų amžiaus moterų, kurioms PHT vienu estrogenu bus taikoma 5 metus, grupėje bus nustatyta 16–17 atvejų 1 000-iui vartotojų (t. y., 0–3 papildomi atvejai).

50–79 metų amžiaus moterų, kurioms PHT estrogeno ir progesterono deriniu bus taikoma 5 metus, grupėje bus nustatyta ~~s 21~~¹³–~~tė~~²³ atvejais 1 000-iui vartotojų (t. y., 4– ~~6~~⁸ papildomi atvejai).

PHT preparatų nevartojančių 50–59 metų amžiaus moterų grupėje per 10 metų krūties vėžys bus diagnozuotas 27 moterims iš 1 000.

50 metų amžiaus moterų, kurioms PHT vienu estrogenu bus taikoma 10 metų, grupėje bus nustatyti 34 atvejai 1 000-iui vartotojų (t. y., 7 papildomi atvejai).

50 metų amžiaus moterų, kurioms PHT estrogeno ir progesterono deriniu bus taikoma 10 metų, grupėje bus nustatyti 48 atvejai 1 000-iui vartotojų (t. y., 21 papildomas atvejis).

Siūlomi į makštį vartojamų PHT preparatų su estrogenu, kurių sisteminė ekspozicija atitinka įprastas estrogeno koncentracijos pomenopauzinio amžiaus moterų kraujyje ribas, preparato charakteristikų santraukos ir pakuotės lapelio pakeitimai.

PHT preparatų preparato charakteristikų santraukos esminės informacijos priedas

4.4. Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Krūties vėžys

Atlikus didelės apimties metaanalizę surinkti epidemiologiniai duomenys leidžia manyti, kad krūties vėžio rizika nedidėja krūties vėžiu anksčiau nesirgusioms moterims, vartojančioms nedideles į makštį vartojamų estrogenų preparatų dozes. Nežinoma, ar nedidelėmis dozėmis į makštį vartojami estrogenų preparatai skatina krūties vėžio atsinaujinimą. Iš visų turimų duomenų atrodo, kad sudėtinius estrogenų ir progesteragenų preparatus vartojančioms ir galbūt taip pat vien estrogenų sisteminę PHT gydomoms moterims kyla didesnė krūties vėžio rizika, kuri priklauso nuo PHT trukmės.

Ši papildoma rizika pasireiškia vaistą vartojant keletą metų, tačiau nutraukus gydymą per kelerius (daugiausia 5) metus sumažėja iki pradinio lygio.

4.8. Nepageidaujamas poveikis

Su sisteminio poveikio PHT preparatais siejamas šiai vaistų grupei būdingas poveikis

Krūties vėžio rizika

- Pranešama, kad krūties vėžio diagnozės rizika yra iki 2 kartų didesnė toms moterims, kurios sudėtinis estrogenų ir progesterogenų terapijos preparatus vartoja ilgiau kaip 5 metus.
- Bet kokia padidėjusi rizika vien estrogenų preparatų vartotojoms yra kur kas mažesnė negu rizika, patiriama tų, kurios vartoja sudėtinis estrogenų ir progesterogenų preparatus.
- Rizikos dydis priklauso nuo vaisto vartojimo trukmės (žr. 4.4 skyrių).
- Pateikiami didžiausio placebo kontroliuoto atsitiktinių imčių tyrimo (WHI tyrimo) ir didžiausio epidemiologinio tyrimo („Million Women Study“, MWS) rezultatai.

Tyrimas „Million Women Study“. Įvertinta papildoma krūties vėžio rizika po 5 vaisto vartojimo metų

Amžiaus intervalas (metai)	Papildomi atvejai iš 1 000 moterų, niekada nevartojusių PHT preparatų, per 5 metų laikotarpį* ^[1]	Rizikos koeficientas ir 95 % PI#	Papildomi atvejai iš 1 000 PHT vartotojų per 5 metus (95 % PI)
PHT preparatai, kurių sudėtyje yra tik estrogeno			
50–65	9–12	1,2	1–2 (0–3)

#Bendras rizikos santykis. Rizikos santykis nepastovus, jis didėja ilgėjant vartojimo trukmei. Pastaba. Kadangi bendrieji sergamumo krūties vėžiu rodikliai įvairiose ES šalyse yra skirtingi, papildomų krūties vėžio atvejų skaičius taip pat proporcingai keisis.

JAV WHI tyrimai – papildoma krūties vėžio rizika po 5 vaisto vartojimo metų

Amžiaus intervalas (metai)	Sergamumas iš 1 000 moterų, nustatytas placebo grupėje per 5 metus	Rizikos koeficientas ir 95 % PI	Papildomi atvejai iš 1 000 PHT vartotojų per 5 metus (95 % PI)
Tik konjuguotasis arklų estrogenas (KAE)			
50–79	21	0,8 (0,7–1,0)	–4 (–6–0)* ^[2]

PHT preparatų pakuotės lapelio esminės informacijos priedas

2. Kas žinotina prieš vartojant <X>

[...]

PHT ir vėžys

Toliau nurodytą riziką kelia tie **pakaitinės hormonų terapijos (PHT)** vaistai, kurių patenka į kraujotaką. Tačiau <X> yra į makštį vartojamas vietiniam gydymui skirtas vaistas ir jo absorbcija į kraują yra labai nedidelė. Kurios nors iš toliau nurodytų sveikatos būklių pablogėjimas ar atsinaujinimas yra mažiau tikėtinas taikant gydymą <X>, bet jeigu dėl to nerimaujate, turėtumėte pasitarti su savo gydytoju.

Krūties vėžys

Įrodymai leidžia manyti, kad vartojant **<X>** sudėtinis PHT preparatus su estrogeno ir progesterono deriniu ir galbūt taip pat PHT preparatus su vienu estrogenu, didėjakrūties vėžio rizika **praeityje krūties vėžiu nesirgusioms moterims nedidėja. Nežinoma, ar <X> saugu vartoti moterims, kurios praeityje sirgo krūties vėžiu.** Ši didesnė rizika priklauso nuo to, kaip ilgai vartojate PHT preparatus. Ši papildoma rizika išryškėja per kelerius metus. Tačiau nutraukus gydymą, ji per kelerius metus (daugiausia per penkerius) sumažėja iki įprasto lygio.

^[1] *Remiantis pradiniais sergamumo rodikliais išsivysčiusiose šalyse.

^[2] *WHI atliktas moterų, kurioms pašalinta gimda, tyrimas: jį atliekant didesnės krūties vėžio rizikos nenustatyta.

4. Galimas šalutinis poveikis

Moterims, vartojančioms PHT preparatus, kurių patenka į kraujotaką, toliau nurodytos ligos nustatomos dažniau, nei moterims, kurios PHT preparatų nevartoja. Ši rizika mažesnė vartojant tokius į makštį vartojamus preparatus, kaip <X>:

~~krūties vėžys;~~

Siūlomi Duavive (konjuguoti estrogenai / bazedoksifenas) preparato charakteristikų santraukos pakeitimais

Preparato charakteristikų santrauka

4.4. Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Krūties vėžys

Bendri įrodymai leidžia manyti **Iš bendrų įrodymų matyti**, kad **PHT preparatus, kuriuose yra** tik estrogenus⁵, vartojančioms moterims ~~galimai~~ kyla didesnė krūties vėžio rizika, kuri priklauso nuo gydymo **PHT preparatų vartojimo** trukmės.

[...]

Atlikus stebėjimo tyrimus, daugiausia pranešta apie nedidelį krūties vėžio rizikos padidėjimą **tik estrogeną vartojančioms moterims**, kuris ~~pastebimai~~⁵ mažesnis, negu nustatytasis estrogeno-progestageno derinius vartojančioms pacientėms (žr. 4.8 skyrių).

Per kelerius vartojimo metus padidėjusi rizika išryškėja, tačiau **Didelės apimties metaanalizė atskleidė, kad, nutraukus gydymą per kelerius metus (daugiausia penkerius) grįžta į pradinį lygį, padidėjusi rizika ilgainiui sumažės, o laikas, per kurį rizika sumažėja iki pradinio lygio, priklauso nuo anksčiau taikytos PHT trukmės. Jeigu PHT taikyta ilgiau kaip 5 metus, tokia rizika gali išlikti 10 metų ir ilgiau.**

[...]

4.8. Nepageidaujamas poveikis

Krūties vėžio rizika

Vien tik estrogenų vartojimo keliamą krūties vėžio riziką rodo kelių tyrimų duomenys. Padidėjusi rizika tik estrogenais gydomoms pacientėms yra ~~pastebimai~~ mažesnė nei pacientėms, vartojančioms estrogeno-progestageno derinius. Rizikos dydis priklauso nuo vartojimo trukmės (žr. 4.4 skyrių).

Pateikiami **remiantis** didžiausio randomizuoto, placebo kontroliuojamo tyrimo (WHI tyrimo) ir didžiausios **s apimties prospektyvinių** epidemiologinių tyrimų (MWS) **metaanalizės** rezultatais **pagrįsti absoliučios rizikos įverčiai**.

JAV WHI tik estrogenų (ET) grupė – papildoma krūties vėžio rizika po 5 vartojimo metų

Amžiaus intervalas (metais)	Dažnis 1000-iui moterų placebo grupėje per 5 metus	Rizikos santykis ir 95 % PI	Papildomi atvejai 1000-iui ET vartotojų per 5 metus (95% PI)
Tik konjuguotasis arklių estrogenas			
50–79	21	0,8 (0,7–1,0)	-4 (-6–0)*

*WHI tyrimas, kuriame tirtos moterys, kurioms pašalinta gimda, neparodė krūties vėžio rizikos padidėjimo.

⁵ "Substantially" was missing in the document initially published on 23 June 2020.

Milijono moterų tyrimas (tik estradiolio grupė) **Didžiausios apimties prospektyvinių epidemiologinių tyrimų metaanalizė.**

Ivertintoji papildoma krūties vėžio rizika po 5 vartojimo metų **moterims, kurių KMI – 27 (kg/m²)**

Amžiaus pradedant PHT intervalas (metai)	Papildomi atvejai Atveju skaičius 1000-iui pacienčių, kurioms netaikyta PHT, per 5 metus (50-54 metai)*	Rizikos santykis#	Papildomi atvejai 1000-iui PHT preparatu ET-vartotojų per po 5 metus usu (95% PI)
Tik estradiolis			
Tik estrogenas			
50-65	9-12- 13,3	1,2	1-2 (0-3)- 2,7

*Paimta iš pradinio įvertinimo dažnio išsivysčiusiose šalyse **Remiantis pradiniais atveju skaičiais, apskaičiuotais 2015 m. Anglijoje, ištyrus moteris, kurių KMI – 27 (kg/m²)**

Pastaba. Kadangi bendrieji sergamumo krūties vėžiu rodikliai įvairiose ES šalyse yra skirtingi, papildomų krūties vėžio atveju skaičius taip pat proporcingai keisis.

Bendras rizikos santykis. Rizikos santykis nepastovus, jis didėja ilgėjant vartojimo trukmei.

Ivertintoji papildoma krūties vėžio rizika po 10 vartojimo metų moterims, kurių KMI – 27 (kg/m²)

Amžius pradedant PHT (metai)	Atveju skaičius 1000-iui pacienčių, kurioms netaikyta PHT, per 10 metų (50-59 metai)*	Rizikos santykis	Papildomi atvejai 1 000-iui PHT preparatu vartotojų po 10 metų
Tik estrogenas			
50	26,6	1,3	7,1

*Remiantis pradiniais atveju skaičiais, apskaičiuotais 2015 m. Anglijoje, ištyrus moteris, kurių KMI – 27

Pastaba. Kadangi bendrieji sergamumo krūties vėžiu rodikliai įvairiose ES šalyse yra skirtingi, papildomų krūties vėžio atveju skaičius taip pat proporcingai keisis.

Pakuotės lapelis

2. Kas žinotina prieš vartojant DUAVIVE

[...]

DUAVIVE ir vėžys

Krūties vėžys

Iš įrodymų leidžia manyti **matyti**, kad taikant vien tik estrogenų **pakaitine hormonų terapija (PHT) vienu estrogenu** gali padidėti **didėja** krūties vėžio rizika. Toks rizikos padidėjimas priklauso nuo PHT trukmės. Padidėjusi rizika išryškėja per kelerius **trejus PHT preparatu vartojimo** metus, tačiau nutraukus gydymą ji per kelerius metus (daugiausia per penkerius) grįžta į pradinį lygį. **Nutraukus PHT, ši padidėjusi rizika ilgainiui sumažės, bet tokia rizika gali išlikti 10 metų ar ilgiau, jeigu PHT preparatus vartojote ilgiau nei 5 metus.** Moterims, kurioms vien tik estrogenų PHT taikoma 5 metus, krūties vėžio rizika padidėja nedaug arba išvis nepadidėja.

[...]

Siūdomi tibolono preparato charakteristikų santraukos ir pakuotės lapelio pakeitimai

The translations of the product information changes for tibolone will be published on 6 July 2020.

4. Mirtazapinas – Amnezija (EPITT Nr. 19506)

Preparato charakteristikų santrauka

4.8. Nepageidaujamas poveikis

Nepageidaujamų reakcijų į vaistą lentelė – Nervų sistemos sutrikimai

Dažnis „dažnas“: amnezija*.

*Dauguma atveju, nutraukus vaisto vartojimą, nepageidaujamas poveikis išnyko.

Pakuotės lapelis

4. Galimas šalutinis poveikis

Dažnis „dažnas“: atminties sutrikimai, kurie dauguma atveju nutraukus gydymą išnyko.

5. Mirtazapinas – Reakcija į vaistą su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (DRESS) (EPITT Nr. 19565)

Preparato charakteristikų santrauka

4.4. Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Sunkios nepageidaujamos odos reakcijos

Taikant gydymą <mirtazapinu>, gauta pranešimų apie sunkias nepageidaujamas odos reakcijas, įskaitant Stivenso–Džonsono sindromą (SDS), toksinę epidermio nekrolizę (TEN), reakciją į vaistą su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (angl. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS*), pūslinį dermatitą ir daugiaformę raudonę, kurios gali kelti grėsmę gyvybei arba būti mirtinos.

Jeigu pasireiškia šias reakcijas leidžiantys įtarti požymiai ir simptomai, reikėtų nedelsiant nutraukti gydymą mirtazapinu.

Jeigu vartojant <mirtazapiną> pacientui pasireiškė kuri nors iš šių reakcijų, šiam pacientui daugiau niekada negalima atnaujinti gydymo <mirtazapinu>.

4.8. Nepageidaujamas poveikis

Saugumo savybių santrauka

Taikant gydymą <mirtazapinu>, gauta pranešimų apie sunkias nepageidaujamas odos reakcijas, įskaitant Stivenso–Džonsono sindromą (SDS), toksinę epidermio nekrolizę (TEN), reakciją į vaistą su

eoziñofilija ir sisteminiais simptomais (angl. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS), pūslinį dermatitą ir daugiaformę raudonę (žr. 4.4 skyrių).

Nepageidaujamų reakcijų į vaistą lentelė – Odos ir poodinio audinio sutrikimai

Reakcija į vaistą su eoziñofilija ir sisteminiais simptomais (angl. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS)

Dažnis: Dažnis nežinomas.

Pakuotės lapelis

2. Kas žinotina prieš vartojant <mirtazapiną>

NEVARTOKITE <mirtazapino> - ARBA - PRIEŠ VARTODAMI <mirtazapiną>, PASAKYKITE GYDYTOJUI:

Jeigu pavartojus <mirtazapino> ar kitų vaistinių preparatų, Jums kada nors buvo pasireiškęs sunkus odos išbėrimas arba oda luposi, pasidengė pūslėlėmis ir (arba) burnos ertmėje atsirado opų.

Vartojant <mirtazapiną>, reikia imtis atsargumo priemonių

Gauta pranešimų apie vartojant <mirtazapiną> nustatytus sunkių odos reakcijų, įskaitant Stivenso-Džonsono sindromą (SDS), toksinę epidermio nekrolizę (TEN) ir reakciją į vaistą su eoziñofilija ir sisteminiais simptomais (angl. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS), atvejus. Pastebėję bent vieną iš 4 skyriuje aprašytų simptomų, susijusių su šiomis sunkiomis odos reakcijomis, nebevartokite šio vaisto ir nedelsdami kreipkitės pagalbos į gydytoją.

Jeigu Jums kada nors buvo pasireiškusį kokia nors sunki odos reakcija, Jums nebegalima atnaujinti gydymo <mirtazapinu>.

4. Galimas šalutinis poveikis

Nebevartokite mirtazapino ir nedelsdami susisiekite su gydytoju arba kreipkitės pagalbos į gydytoją, jeigu Jums pasireikštų kuris nors iš toliau nurodytų sunkaus šalutinio poveikio reiškinių.

Dažnis nežinomas

- Rausvos odos dėmės liemens srityje, t. y. į taikinius panašios arba apskritos dėmelės, kurių centre neretai susidaro pūslėlės, taip pat odos lupimasis, opos burnos, gerklės, nosies, lyties organų ir akių gleivinėje. Prieš atsirandant šiam stipriam išbėrimui, pacientui gali pasireikšti karščiavimas ir gripą primenantys simptomai (Stivenso-Džonsono sindromas, toksinė epidermio nekrolizė).
- išplitęs išbėrimas, pakilusi kūno temperatūra ir padidėję limfmazgiai (vadinamasis DRESS [angl. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*] sindromas arba padidėjusio jautrumo vaistui sindromas).

6. Sertralinas – mikroskopinis kolitas (EPITT Nr. 19513)

Preparato charakteristikų santrauka

4.8. Nepageidaujamas poveikis

Virškinimo trakto sutrikimai

Dažnis – „Dažnis nežinomas“: mikroskopinis kolitas.

Pakuotės lapelis

4. Galimas šalutinis poveikis

Dažnis nežinomas – dažnis negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis

Storosios žarnos uždegimas (sukeliantis viduriavimą)